



A48

**PREPARATION OF NIFEDIPINE SUSTAINED RELEASE
PHARMACEUTICAL****Publication number:** JP60255719 (A)**Publication date:** 1985-12-17**Inventor(s):** DOI NORITAKE; NITSUTA SHINICHI; KUSAKARI MASAKI;
TAKAHASHI NOBUHIKO**Applicant(s):** TAKADA SEIYAKU KK**Classification:****- international:** C07D211/90; A61K9/16; A61K31/435; A61K31/455;
A61K47/02; A61K47/42; A61P9/08; A61P9/10; C07D211/00;
A61K9/16; A61K31/435; A61K31/455; A61K47/02; A61K47/42;
A61P9/00; (IPC1-7): A61K9/16; A61K31/455; C07D211/90**- European:****Application number:** JP19840110897 19840601**Priority number(s):** JP19840110897 19840601**Also published as:** JP2046008 (B) JP1622484 (C) ES8607931 (A1)**Abstract of JP 60255719 (A)**

PURPOSE: To obtain the titled pharmaceutical useful as a remedy for angina pectoris, by incorporating and copulverizing a copulverized fine powdery composition obtained from a salt, e.g. magnesium silicate or Mg_2CO_3 , etc. with casein and nifedipine with an enteric coating agent and a plasticizer, and dry granulating the resultant mixture. **CONSTITUTION:** One or more selected from magnesium silicate, Mg_2CO_3 , dried aluminum hydroxide gel, etc. are copulverized with casein and nifedipine to give a fine powdery composition, which is then incorporated with an enteric coating agent, e.g. cellulose acetate phthalate, a plasticizer, e.g. PEG, and copulverized. The resultant copulverized mixture is then dry granulated.; A higher fatty acid ester e.g. sucrose ester of a fatty acid, may be further used in addition to the above-mentioned enteric coating agent and plasticizer for the above-mentioned fine powdery composition. Thus, the aimed solid nifedipine pharmaceutical having ready absorbability and sustained release property can be obtained without using an organic solvent.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

A42

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-255719

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)12月17日

A 61 K 9/16

6742-4C

31/455

ABS

6664-4C

// C 07 D 211/90

7138-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 ニフェジピン持続性製剤の製造方法

⑯ 特 願 昭59-110897

⑰ 出 願 昭59(1984)6月1日

⑱ 発 明 者 土 井 憲 豪 朝霞市根岸台7-25-11
 ⑱ 発 明 者 新 田 信 一 東京都世田谷区用賀3-15-15 第一コーエーハイム8号
 ⑱ 発 明 者 草 刈 正 樹 大宮市宮前町203-1
 ⑱ 発 明 者 高 橋 伸 彦 大宮市日進町2丁目810
 ⑰ 出 願 人 高田製薬株式会社 東京都台東区烏越2丁目13-10

明 細 書

1. 発明の名称

ニフェジピン持続性製剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト及び水酸化アルミナ・マグネシウムからなる群から選ばれた1種又は2種以上とカゼインとをニフェジピンと共に混合状態として共粉砕して得られた微粉状組成物を、さらに、腸溶性被覆剤及び可塑剤と共に混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒することを特徴とするニフェジピン含有持続性製剤の製造方法。
- (2) ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト及び水酸化アルミナ・マグネシウムからなる群から選ばれた1種又は2種以上とカゼインとをニフェジピンと共に混合状態として共粉砕して得られた微粉状組成物を、さらに、腸溶性被覆剤及び可塑剤と共に混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒することを特徴とするニフェジピン含有持続性製剤の製造方法。

は2種以上とカゼインとをニフェジピンと共に混合状態として共粉砕して得られた微粉状組成物を、さらに、腸溶性被覆剤、可塑剤及び高級脂肪酸エステルと共に混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒することを特徴とするニフェジピン含有持続性製剤の製造方法。

- (3) 上記の腸溶性被覆剤が酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリル酸共重合体、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、スチレンマレイン酸共重合体から選ばれた1種又は2種以上の混合物である特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の方法。
- (4) 上記の可塑剤がポリエタレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、プロピレングリコール、アセチル化モノグリセライドから選ばれたものである特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の方法。

載の方法。

- (5) 上記の高級脂肪酸エステルがシヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルから選ばれたものである特許請求の範囲第2項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はニフェジピンの新規な固形製剤の製造方法に関する。さらに、詳しくは、本発明は、易吸収性でありかつ持続性に優れたニフェジピン製剤の製造方法に関する。

ニフェジピンは優れた冠血管拡張作用及び降圧作用を有するので、狭心症や高血圧症等の治療剤として臨床に用いられている物質である。

ニフェジピンの結晶は水に難溶性で消化管より吸収されにくい。ため、易吸収性製剤として開発されたものが種々提案されている。例えば、ニフェジピンを液状ポリエチレングリコールに溶解し、この溶液を軟カプセルに充填する方法

(特公告昭54-34048号公報)や、ニフェジピンを固形体として製剤化する方法(特開昭54-

功したが(特願昭57-210617号)、本発明は、上記特願昭57-210617号の固形製剤の製造方法をさらに、改善したものであつて、難溶性であるニフェジピン結晶の吸収性の向上をはかるとともに、1回の服用によつて長時間にわたる治療効果が期待できる程度の血漿中濃度を保ち、延いては薬剤の投与回数を削減し、患者の負担を減らすことができるニフェジピンの固形製剤が得られるという新規なニフェジピン固形製剤の製造方法を提供するものである。以下に、本発明による新規なニフェジピン製剤の製造方法について詳述する。

本発明によるニフェジピンの固形製剤の第一の製造方法は、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイトおよび水酸化アルミナ・マグネシウムからなる群から選ばれた1種又は2種以上とカゼインとをニフェジピンと共に混合状態として共粉砕して得られる微粉状

2316号公報)がそれである。かかる方法により製造された製剤は、投与後速やかにニフェジピンの血漿中濃度が上昇し、作用発現も速いが、半減期が短いことにより早朝時の心臓発作防止、急激な血漿中濃度上昇による副作用の発現防止及び降圧作用の持続化等の目的には適わず、その面から急激なニフェジピンの放出を適正治療血漿中濃度に抑えた持続性の製剤が望まれている。

本発明者らは、先に、ニフェジピンの固形製剤に関し、その溶出性の改善について鋭意研究した結果、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイトおよび水酸化アルミナ・マグネシウムからなる群から選ばれた1種又は2種以上とカゼインとをニフェジピンと共に混合状態として共粉砕して得られた微粉状組成物を含有せしめることによつて、ニフェジピンの溶出性の著しく優れた固形製剤を得ることに成

組成物を、さらに腸溶性被覆剤および可塑剤と共に混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒法によつて顆粒又は細粒とすることからなる。

本発明の第二の方法は、上述の微粉状組成物に対し、腸溶性被覆剤および可塑剤に加え、高級脂肪酸エステルを共用してそれらを混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒法によつて顆粒又は細粒とすることからなる。

これらの方法によつて得られた顆粒、細粒を製品化するには、カプセルに充填し、カプセル剤としてもよく、顆粒又は細粒に賦形薬を加え、打錠機を用いて圧縮成型し錠剤としてもよい。一般に、粉体の粉砕には、乳鉢と乳杵、ハンマーミル、ボールミル及びジェットミルなどを用いる方法が知られているが、本発明の製造方法における共粉砕の操作としては振動ボールミルを用いるのが好ましい。上記の微粉状組成物は、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム、

特開昭60-255719 (3)

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイトおよび水酸化アルミナ・マグネシウムからなる群から選ばれた1種又は2種以上、カゼインとをニフエジピンと共に混合状態として共粉砕して得られるものでなければならず、それは本発明の必須の要件の一つである。すなわち、上記の微粉状組成物の成分と同一の各成分をそれぞれ別々に粉砕し、それらを混合したものを使用しても、ニフエジピンの溶出性の向上という所期の目的は達成されない。上記の微粉状組成物の成分を混合状態とする際の配合比率は使用する成分の種類によっても種々異なつた割合の範囲にあるが、ケイ酸マグネシウムを単独で用いた場合は、通常ニフエジピン1重量部に対し、カゼインは1重量部以上、好ましくは1.5~20重量部、ケイ酸マグネシウムは0.2~9重量部、好ましくは0.3~5重量部である。この微粉状組成物を調製するにあつては、賦形剤としてブドウ糖、果糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルトース、乳糖、

可塑剤の例としては、ポリエチレングリコール、リアセチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、プロピレングリコール、アセチル化モノグリセライドがあげられる。これらは単独で、あるいは2種以上の混合物として使用することができる。上記の腸溶性被覆剤は、前記の微粉状組成物1重量部に対し、1重量部以上、好ましくは1.3~2.3重量部、上記の可塑剤は、0.1重量部以上、好ましくは0.13~0.38重量部を加えられる。本発明の第二の方法において用いる高級脂肪酸エステルとしては、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルをあげることができる。この高級脂肪酸エステルの使用量は、他の成分の総量に対し、2%以上、好ましくは6~12%である。

前記の微粉状組成物に対し、これら各成分を混合状態として共粉砕し、得られた組成物を乾式造粒法により造粒して、顆粒又は細粒とする。可塑剤としては、ポリエチレングリコールは、

しよ糖などの水溶性糖類を加えると、共粉砕の操作が容易となり、またそれにより、カゼイン及びケイ酸マグネシウムその他の使用成分の使用量を減少せしめることができる。例えば、ニフエジピン1重量部に対し乳糖6重量部を賦形剤として用いた場合は、カゼイン0.1重量部以上、好ましくは0.2~10重量部、ケイ酸マグネシウム0.15~7重量部、好ましくは0.15~3重量部を用いればよく、その目的を達成することができる。

本発明方法においては、上記の微粉状組成物に対して、次に、腸溶性被覆剤及び可塑剤を共用して、混合状態として共粉砕するが、腸溶性被覆剤の例としては、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタアクリル酸共重合体、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、ステレンマレイン酸共重合体などがあげられる。これらは、単独で、あるいは2種以上の混合物として使用することができる。

好ましいものの一つであるが、これは、常温で固体で、分子量4000~20000のものが適当である。また、高級脂肪酸エステルとしては、シヨ糖脂肪酸エステルが好ましいものの一つであるが、このものはHLB1~8好ましくはHLB1~2のものが適当である。高級脂肪酸エステルは、その添加量の増減によつて、ニフエジピンの溶出速度をコントロールすることができる。

従来、持続性製剤の製造方法の1つとして、腸溶性高分子化合物あるいは油脂類等を顆粒剤、細粒剤及び錠剤の表面に被覆することによつて主薬放出をコントロールする方法が行われている。しかし、これらの方法はどれも腸溶性高分子化合物、油脂類などを有機溶媒に溶解し、核となる顆粒剤、細粒剤、錠剤の表面にフィルムコーティングを施す方法であり、これらのコーティング工程では非常に多量の溶媒が使用されるため、製品中に残存する溶媒の人体への影響を考慮し、また、有機溶媒を除去するエネルギーの節減の観点から、溶媒を使用しない方法が

特開昭60-255719(4)

要望されていた。本発明方法は、有機溶媒を全く使用することなく、易吸収性、持続性に優れたニフエジピン固形製剤を提供する極めて優れた方法である。本発明方法により得られた顆粒又は細粒は、従来の顆粒表面だけのコーティングではないため、フィルムが剥がれて効果が損われる心配がなく、顆粒に賦形薬を加えて打錠機により圧縮成型した場合、錠剤が崩壊、分散した後も、打錠前の顆粒剤と同様の効果を示す。

つきに本発明の実施例を示すが、これらの実施例によつて本発明が限定されるものではない。

実施例 1

ニフエジピン 30 g、カゼイン（食品添加物用）45 g 及びケイ酸マグネシウム（日本薬局方）30 g を振動ボールミル（中央化工機工業製 MB-1 型）を用いて共粉碎した。共粉碎の操作は、容量 3.4 l のアルミナ製容器に直径 20 mm のアルミナ製ボール 200 個及び直径 30 mm のアルミナ製ボール 40 個を入れ、120 分間粉碎することにより行つた。この共粉碎物 42 g に、酢酸フタル酸セ

ロタリー式打錠機（畑鉄工所製 HT-AP38S-III 型）を用いて 1 錠の重量 300 mg の錠剤（ニフエジピン 10 mg 含有）を製した。

以下に、本発明方法で得られたニフエジピン固形製剤に対する各種試験の結果を示す。

実験例 1

実施例 1 の製法により得られた顆粒について日本薬局方（JPX）の溶出試験法第 2 法（ペドル法）により試験を行つたところ、約 12 時間にわたり徐々にニフエジピンが溶出することを確認した。第 1 図に実施例 1 の製法により得られた顆粒 (A) 及びニフエジピン 30 g、カゼイン 45 g 及びケイ酸マグネシウム 30 g を振動ボールミルを用いて実施例 1 と同一条件で 120 分間共粉碎した粉碎物 70 g に、乳糖 184 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を加えて均等に混合し、乾式造粒機（フロイント産業製ローラーコンパクター TF-156 型）を用いて製した 16～30 メッシュの顆粒 (B) の溶出曲線を示した。

溶出試験は次のようにして行つた。

ルコース（日本薬局方）84 g、ポリエチレングリコール 6000（日本薬局方）14.4 g 及びショ糖脂肪酸エステル（HLB 2、食品添加物：第一工業製薬製）13.2 g を添加し、振動ボールミルを用い 20 分間共粉碎した後、得られた組成物を、乾式造粒機（フロイント産業製ローラーコンパクター TF-156 型）を用いて 16～30 メッシュの顆粒とした。

得られた顆粒は、カプセル充填機を用いて 1 カプセル当たり、その 128 mg（ニフエジピンとして 10 mg）を充填して硬カプセル剤とした。

実施例 2

実施例 1 の方法で製した 16～30 メッシュの顆粒 3.2 kg を用い、それに乳糖 1.05 kg とコーンスターチ 2.45 kg を混合し、乾式造粒機（フロイント産業製ローラーコンパクター TF-156 型）を用いて顆粒を製造した。得られた 20～50 メッシュの顆粒 3.5 kg に、カルボキシメチルセルロース（五徳薬品製 NS-300）0.75 kg 及びステアリン酸マグネシウム 0.05 kg を加えて均等に混合し、

試験液として pH 6.8 リン酸緩衝液 900 ml を用い、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保ちながらニフエジピン 10 mg に対応する量の試料を投入し、ペドルを 100 r.p.m. で回転させ、一定時間毎に溶出液を採取し、メンブランフィルター（pore size 0.8 μ ）を用いてろ過した。ろ液 5 ml をとり、エーテルで抽出し、エーテルを留去した後、エタノール 5 ml を加え、紫外吸光光度法（波長 360 nm）により定量した。

実験例 2

ショ糖脂肪酸エステル（HLB 2、食品添加物用：第一工業製薬製）の添加量とニフエジピン溶解速度の関係を測定した。ニフエジピン 30 g、カゼイン 45 g 及びケイ酸マグネシウム 30 g を実施例 1 と同一条件で 120 分間共粉碎した粉碎物 42 g に酢酸フタル酸セルロース 84 g、ポリエチレングリコール 6000 14.4 g とショ糖脂肪酸エステル（HLB 2）の添加割合を表 1 の如く変え、実施例 1 の製法に準じて 16～30 メッシュの顆粒剤を製した。

表 1

組 成	a	b	c	d
ニフエジピン	10重量部	10重量部	10重量部	10重量部
カゼイン	15重量部	15重量部	15重量部	15重量部
ケイ酸マグネシウム	10重量部	10重量部	10重量部	10重量部
角状ブタ酸セルロース	70重量部	70重量部	70重量部	70重量部
ポリエチレングリコール (分子重6000)	12重量部	12重量部	12重量部	12重量部
シヨ糖脂脂肪酸エステル (HLB 2)	—	9重量部	12重量部	14重量部

表 1. 組成 a、b、c、d のシヨ糖脂脂肪酸エステル (HLB 2) の添加割合により製した顆粒について日本薬局方 (JPX) の溶出試験法第 2 法 (ペドル法) により試験を行つたところ、シヨ糖脂脂肪酸エステル (HLB 2) の添加量増減によつてニフエジピンの溶出速度を適宜コントロールできることが確認できた。

なお、溶出試験は実施例 1 と同様の方法で行つた。

第 2 図に上記表に示した組成 a、b、c、d

によつて製したカプセル剤に比較し持続時間は短かい。本発明方法により得られた製剤は、実施例 1、実施例 2、実施例 3 の結果からも持続性を有する新規なニフエジピン固形製剤であることが証明された。

実施例 4

実施例 1 の製法により得られた顆粒について日本薬局方 (JPX) 崩壊試験法の第 1 液 (pH 1.2) 及び第 2 液 (pH 6.8) を試験液として用い、日本薬局方 (JPX) の溶出試験法第 2 法 (ペドル法) により試験を行つたところ、第 1 液においては、溶けにくく、第 2 液においては徐々に溶解することが確認された。

なお、溶出試験は次のようにして行つた。

試験液として日本薬局方 (JPX) 崩壊試験法の第 1 液 (pH 1.2) 及び第 2 液 (pH 6.8) を用い、37 ± 0.5 °C に保ちながらニフエジピン 10 mg に対応する量の試料を投入し、ペドルを 100 r.p.m. で回転させ、一定時間毎に溶出液を採取し、ノンブランフィルター (pore size 0.8 μ)

の顆粒におけるニフエジピンの溶出曲線を示した。

実施例 3

健康な成人男子 6 人に、実施例 1 によつて得られたニフエジピン 10 mg 含有カプセル剤を 1 カプセルずつ経口投与し、血漿中ニフエジピン濃度の経時的变化を測定した。なお対照製剤として市販品、ニフエジピン 10 mg 含有軟カプセルを用いた。その結果を第 3 図に血漿中濃度推移曲線 (グラフ) として示した。血漿中濃度推移曲線は 6 人の平均値を示した。

第 3 図は縦軸に血漿中のニフエジピン濃度 [単位は血漿 1 ml 中のニフエジピン量 (ng)] を、横軸にニフエジピン製剤投与後の経過時間 (hr) を表わした。この結果から実施例 1 の製法によつて得られたカプセル剤は、—○— 線 (A) で示されるとおり投与後徐々に吸収され、12 時間においても血漿中にニフエジピンが認められる。対照製剤は、—▲— 線 (B) で示されるとおり、投与後、すみやかに吸収されるが実施例 1 の製法に

を用いてろ過した。ろ液 5 ml をとり、エーテルで抽出しエーテルを留去した後、エタノール 5 ml を加え、紫外吸光度法 (波長 360 nm) により定量した。

第 4 図に実施例 1 の製法により得られた顆粒の第 1 液及び第 2 液における溶出曲線を示した。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図及び第 2 図はニフエジピン固形製剤の溶出試験の結果を図式化したものであり、第 3 図はニフエジピン固形製剤を健康な男子に経口投与した場合の血漿中濃度推移曲線である。第 1 図は、実施例 1 に記載した顆粒剤の溶出試験により得られた溶出曲線を示す図であり、縦軸に溶解量 (g)、横軸に溶解時間 (hr) をとり、各溶解時間における溶解量が示されている。図中、—○— は、顆粒 (A) の溶出曲線を示し、—▲— は、顆粒 (B) の溶出曲線を示す。

第 2 図は、実施例 2 に記載した表 1 の組成 a、b、c、d によつて製した顆粒 a、b、c、d の溶出試験により得られた溶出曲線を示す図で

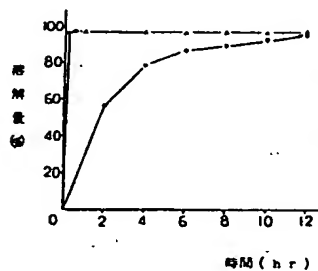
あり、縦軸、横軸は第1図と同様である。

第3図は、実験例3に記載した本発明方法により得られたカプセル剤及び対照製剤である市販品軟カプセル剤を用いて、健常男子の血漿中のニフェジピン濃度の推移を測定した結果をあらわす濃度推移曲線を示す図であり、縦軸には血漿中濃度 (ng/ml) が、横軸には時間 (hr) が示されている。図中、 $- \circ -$ は、本発明方法により得られた製剤であるカプセル剤の血漿中ニフェジピン濃度推移曲線を示し、 $- \Delta -$ は、対照製剤である市販品軟カプセル剤の血漿中ニフェジピン濃度推移曲線を示す。

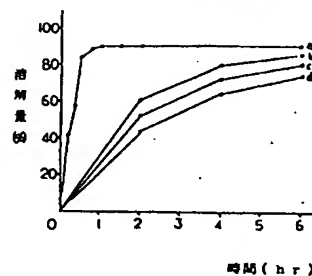
第4図は、実験例4に記載した顆粒の日本薬局方 (J.P.X) 第1液 (pH 1.2) 及び第2液 (pH 6.8) における溶出曲線を示す図であり、縦軸、横軸は第1図と同様である。図中、 $- \Delta -$ は、第1液 (pH 1.2) における溶出曲線を示し、 $- \circ -$ は、第2液 (pH 6.8) における溶出曲線を示す。

特許出願人 高田製薬株式会社

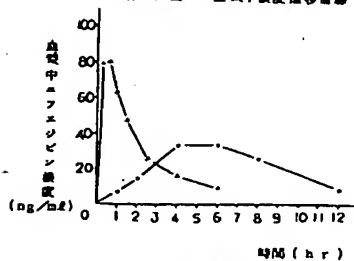
第1図 粒剤剤溶出曲線



第2図 シニ酸塩防酸エステル (HLD2) 混合割合による溶解度変化



第3図 血漿中濃度推移曲線



第4図 粒剤剤溶出曲線

